ane Medical Librar

Aus der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Stellv. Direktor: Professor Schultze-Rhonhof

Die Behandlung der weiblichen Genital- und Peritonealtuberkulose nach den Erfahrungen der Heidelberger Frauenklinik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

Vorgelegt von Alois Bischoff
aus Heidelberg

Heidelberg 1935 — Vereinsdruckerei Heidelberg A.-G.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Der Referent: Prof. Dr. Schultze-Rhonhof
Der Dekan: Prof. Dr. C. Schneider

1934

Die Behandlung der weiblichen Genital- und Peritonealtuberkulose nach den Erfahrungen der Heidelberger Frauenklinik.

Die Entwicklung der Therapie der Genitaltuberkulose zeigt in den letzten zwei Jahrzehnten eine ganz eindeutige und klare Linie. Langsam aber stetig wendet man sich der immer ausgedehnteren und ausschließlicheren Anwendung der Strahlentherapie (speziell Röntgentherapie) zu.

Die ersten, die überhaupt auf die Möglichkeit einer solchen Therapie hinwiesen, waren Ausset und Bedard (1899). Fast zu gleicher Zeit erzielte Bircher (Aarau) seine bekannten Erfolge mit Bestrahlung der Bauchfelltuberkulose. Nach verschiedenen günstigen Einzelerfolgen (Wetterer 1910, Spät 1911, Reifferscheidt 1913, Hölder 1914) folgte eine ganze Anzahl von Veröffentlichungen, die zum Teil schon über ganz beachtliche statistische Unterlagen verfügten. So aus der Greifswalder Klinik (Stephan, Gragert), aus Tübingen (Vogt), aus Gießen (Lang), aus unsrer Klinik (Menge, Eymer, Uter), aus der Bonner Klinik (Martius), von Zweifel (München), von Weibel (Wien), aus Freiburg (Gauß, Müller, Wesseling), von Eymer (Innsbruck).

Alle diese Autoren hatten über gute Erfolge der Bestrahlungstherapie zu berichten und erkannten die Ueberlegenheit dieser Therapie über die ältere operative Behandlungsmethode. Immerhin ist die Bestrahlungsbehandlung, vor allem in der Form, wie sie an unserer Klinik und in letzer Zeit von einer großen Anzahl von Autoren als die günstigste erkannt worden ist, in der Form der Schwachbestrahlung, noch lange nicht so vollständig durchgedrungen, daß es sich nicht lohnen würde, die Gründe für und wider die verschiedenen Formen der Therapie zusammenzufassen und vor allem den bisherigen klinischen Erfahrungen neue hinzuzufügen.

Die operative Therapie wird heute noch vielfach angewandt. So glaubt Benthin nicht darauf verzichten zu können. Er will sich nicht auf die Röntgenbehandlung allein verlassen. Nach ihm berechtigt jede Genitaltuberkulose selbst der begründete Verdacht darauf, schon zum operativen Eingriff, allerdings wenn das Risiko nicht zu groß ist. Auch er muß Fälle von schwerer, adhäsiver Peritonitis der Strahlenbehandlung überlassen. Im übrigen hält er eine möglichst radikale Operation für das Gegebene. Nachbestrahlung ist nur wünschenswert.

Auch Heidler operiert, wenn alle konservativen Methoden versagt haben.

Dann ist es vor allem eine größere Anzahl ausländischer Autoren, die ausschließlich operieren: Donay (Paris 1930), D'Aprile (Rom), Aguinaga (Rio de Janeiro 1928), Sarnin (Tomsk), Daniel (Rumänien), Norris Charles, Piccard (1928). Interessant ist immerhin, daß die vier letztgenannten Autoren durchweg eine Mortalität von 25—30% angeben

Den ersten Aufsehen erregenden Angriff gegen die operative Therapie unternahmen auf dem Gynäkologenkongreß 1911 Bumm und Krönig. Sie wiesen in ihren damals aufgestellten 11 Leitsätzen nach, daß die weibliche Genitaltuberkulose fast nie eine vitale Indikation zur Operation ergibt; auch für die Peritonealtuberkulose wiesen sie die Operation ab. Zweifellos hat die Operation gegenüber der Bestrahlung viele Nachteile. Vor allem die hohe Mortalität. Zahlenmäßig ist die primäre Operationsmortalität schwer anzugeben. Die Zahlen schwanken von 2% (Pestalozza) bis 25% (Bumm, Thaler) und sogar 44% (Kümmel). Diese Aenderungen und Schwankungen beruhen zunächst auf der Auswahl der Fälle zur Operation, dann auf der verschiedenen Schwere der Eingriffe. Allerdings sind die Angaben über Ursachen des letalen Ausgangs immer wieder dieselben: entweder Peritonitis nach Darmverletzungen, verursacht durch Lösung schwerer Verwachsungen, oder miliare Aussaat im Anschluß an die Operation.

Es ist eine alte Erfahrung, daß nach einer Laparotomie, bei der schwere, entzündliche, tuberkulöse Verwachsungen gelöst werden, das brüchige tuberkulöse Gewebe nicht standhält, durchbricht und im günstigsten Falle eine Eiter- oder Kotfistel, im ungünstigsten Falle eine universelle Peritonitis mit letalem Ausgang entsteht.

Auch die miliare Aussaat nach Operationen, bei denen tuberkulöses Gewebe eröffnet wurde, ist eine so häufig gemachte Beobachtung, daß sie unbedingt von derartigen Eingriffen abhalten sollte.

Die Probeabrasio eines tuberkulös erkrankten Endometriums ist ebenfalls eine gefährliche Maßnahme. Bleibt die Patientin von einer Miliartuberkulose verschont, so kann trotzdem eine Propagation des tuberkulösen Prozesses die Folge von solchen aufwühlenden Eingriffen sein. So berichtet Stephan (1921) über einen Fall von Probeabrasio bei Endometritis tuberkulose. Unter starkem Temperaturanstieg entwickelten sich kurz nach dem Eingriff zwei Adnextumoren, typische peritonitische Symptome mit starker Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Auftreibung und starker

Druckempfindlichkeit des Abdomens. Der Fall wurde durch Röntgenbehandlung klinisch vollkommen geheilt.

Die relativ günstigsten Erfolge innerhalb der operativen Therapie wurden mit der chirurgischen Behandlung der alleinigen Peritonealtuberkulose erreicht. Immerhin sind auch hier die Resultate im Bezug auf Dauerheilung ziemlich schlecht. König hatte unter 131 Fällen 80% Heilungen, nach einem Jahr waren es nur noch 50%, nach 2 Jahren 40%. Bircher hat innerhalb einer sehr großen Statistik 69% primäre Heilungen, nach einem Jahr nur noch 31%, nach zwei Jahren 28%. Kümmel gibt von 81 Fällen nur 38,5% Dauerheilung an. Krönig hat 65% primäre Heilungen, Dauerheilung über zwei Jahre auch nur 24%. Aus diesen Angaben geht hervor, daß mit der chiurgischen Behandlung der alleinigen Bauchfelltuberkulose durchschnittlich nur in etwa 33% aller Fälle eine Dauerheilung zu erzielen ist.

Wenn für die Operation der Genitaltuberkulose in Ausnahmefällen auch hohe Heilungsziffern angegeben werden (Wolf 75%, Karsberg 60—70%), so sind das erstens meist keine Dauererfolge, die ja allein maßgebend sind. Dann ist zu bedenken, daß eben die als zur Operation geeignet angesehenen Fälle operiert wurden und unter diesen solche Erfolgsziffern zu verzeichnen sind. Die zur Operation geeigneten Fälle dürften durchweg die leichtesten sein. Zu welchen Resultaten man gelangt, wenn man rücksichtslos operiert, zeigen die hohen Mortalitätsziffern anderer Autoren.

Als Nachteil der operativen Methode auf keinen Fall zu gering einzuschätzen sind die nach radikalen Operationen oft auftretenden Ausfallserscheinungen. Außer den Beschwerden, die sie direkt verursachen, können sie die Quelle schwerer seelischer Depressionen und Konflikte sein.

Wenn man für die rein operative Therapie anführt, daß sie die Möglichkeit bietet, durch die Entfernung eines tuberkulös erkrankten Organs lokal eine radikale Heilung zu erzielen, so ist dem entgegenzuhalten, daß die Genital- und Peritonealtuberkulose als Allgemeinerkrankung aufzufassen ist, da sie doch fast immer eine sekundäre, auf dem Blut- oder Lymphweg von Primärherd in Lungen oder Drüsen metastasierte Erkrankung ist, also auch eine Allgemeintherapie erfordert. Die Bestrahlung sichert durch ihre diffuse Einwirkung nicht nur eine sichere Erfassung aller erkrankten Organteile, sondern sie stellt nach unserer Auffassung auch eine Allgemeinbehandlung dar. Davon soll in einem späteren Abschnitt die Rede sein.

Fälle, bei denen gleichzeitig ein progressiver Lungenprozeß oder eine tuberkulöse Lokalisation an einer anderen Stelle (Darm, Knochen, Nieren) besteht, scheiden für die Anhänger der

operativen Therapie ohne weiteres aus. Hier ist Bestrahlung überhaupt die einzigmögliche Therapie.

Zu erörtern ist noch die sogenannte soziale Indikation zur Operation, die oft von den Anhängern der operativen Therapie angeführt wird. Man sagt, die lokale radikale Heilung, die durch Operation zu erzielen sei, gebe die Patientin nach kurzem Aufenthalt in der Klinik geheilt ihrem Beruf zurück. Die Fälle, die sich wirklich mit einigermaßen sicherer Erfolgswahrscheinlichkeit für eine solche Heilung eignen, sind aber nach unsern Erfahrungen mit viel höheren Erfolgschancen durch eine ambulante Bestrahlungsbehandlung zu heilen. Die Patientin braucht sich gar nicht erst lange in die Klinik aufnehmen zu lassen. In schwereren Fällen ist das Risiko einer eingreifenden Operation aus den angeführten Gründen zu hoch, als daß sich das Experiment einer lokalen radikalen Heilung lohnen würde, die meist eben doch keine radikale Heilung ist. Auch hier gibt die Bestrahlung ohne Gefährdung des Lebens eine viel höhere Chance zur Heilung.

Gegenüber der operativen Therapie hat die Strahlentherapie vor allem den Vorteil der viel höheren Heilungsziffer; das sollen die Fälle unserer Klinik beweisen, das beweisen auch die Statistiken vieler anderer Autoren. Dann gibt es bei dieser Therapie eben überhaupt keine Mortalität, es gibt keine anschließende Miliartuberkulose, es gibt keine Propagation der entzündlichen Prozesse, wenigstens nicht bei unserer Bestrahlungsmethode. Eine Gefahr der Fistelbildung besteht ebenfalls nicht, im Gegenteil schon vorhandene Fisteln heilen bei Bestrahlungsbehandlung sehr oft schon nach erstaunlich kurzer Zeit aus.

Nun kommt allerdings ein Gesichtspunkt hinzu, der das ganze Bild wieder wesentlich verändert. Es ist die immer wieder erörterte Schwierigkeit der Diagnose bei Genitaltuberkulose. Ein großer Teil der Fälle wird erst auf dem Operationstisch als Tuberkulose erkannt. Es erhebt sich die Frage, wie weitgehend in solchen Fällen operiert werden soll. An unserer Klinik begnügt man sich wegen der obenerwähnten Gefahren mit der Wegnahme großer verkäster Pyosalpinxsäcke, die keine schwereren Verwachsungen aufweisen, da die Resorption solcher Massen den Heilungsvorgang sehr lange hinziehen und den Kräftezustand der Patientin weitgehend konsumieren kann. Bei Vorliegen stärkerer Verwachsungen wird die Bauchhöhle ohne jeden weiteren Eingriff wieder geschlossen. Alle diese Fälle werden selbstverständlich einer Nachbestrahlung unterworfen. Das gleiche gilt natürlich auch dann, wenn die tuberkulöse Aetiologie erst im histologischen Präparat erkannt wird.

Es wird darauf hingewiesen, daß die Beurteilung der Bestrahlungserfolge solcher diagnostisch operierten Fälle schwierig sei, da die Operation, auch wenn keine weitergehenden Organresektionen gemacht wurden, einen therapeutischen Wert gehabt haben kann. Aber in sehr vielen Fällen ist es oft nur allzudeutlich, daß sich das Befinden der Patientin nach der Operation nicht besserte, manchmal sogar verschlechterte und erst auf die Bestrahlung oft schlagartig eine Besserung eintrat.

Eine völlig sichere Diagnose der Genitaltuberkulose ist eben ohne Laparotomie überhaupt nicht möglich. Immerhin wird es in einer ganz großen Anzahl von Fällen möglich sein, klinisch mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Diagnose zu stellen. Man wird dabei die Anamnese, den allgemeinen und den lokalen Befund berücksichtigen. Anamnestisch hat man auf die gleichen Gesichtspunkte zu achten wie bei anderen tuberkulösen Erkrankungen, schon deshalb, weil die Genitaltuberkulose fast nie eine isolierte Erkrankung ist Man wird also nach tuberkulöser Belastung in der Familie, nach eigenen früheren tuberkulösen Erkrankungen (Drüsen, Knochen, Lungen) forschen; man wird auf den allgemein tuberkulösen Habitus untersuchen, selbstverständlich auch auf eine vorhandene Lungentuberkulose, Eine oft gemachte Beobachtung ist ja auch die, daß infantile und hypoplastische Individuen zur Tuberkulose neigen. Man wird deshalb auch nach spätem Periodenbeginn zu fragen haben. Am wenigsten charakteristisch ist wohl die Blutungsanamnese. Immerhin scheinen ausgesprochene Dysmenorhöen und Menorhagien seltener zu sein als Verlängerung der Periodenintervalle mit manchmal verstärkten, manchmal abgeschwächten Blutungen. Sehr häufig werden stechende und brennende Schmerzen im Unterleib angegeben, die manchmal mit intestinalen Beschwerden (Durchfällen) verbunden sind Beim lokalen Befund darf vor allem die rektale Untersuchung nie vernachlässigt werden, weil dabei am ehesten die Hegar'schen Knötchen, gleichgroße, hirsekorngroße Knötchen im hintern Douglas gefunden werden. Adnextumoren bei Virgines dürften wohl immer tuberkulös verdächtig sein. Mit Hilfe all dieser Gesichtspunkte wird es in vielen Fällen möglich sein, auch ohne Laparotomie eine einigermaßen sichere Diagnose zu stellen. Krönig weist darauf hin, daß in etwa 60% aller Fälle eine tuberkulöse Endometritis bestehe, die durch Abrasio histologisch oder bakteriologisch gesichert werden könne. Von dieser diagnostischen Abrasio ist aus den früher angeführten Gründen dringend abzuraten.

Der Leitsatz unserer Indikation ist also: Jede Genital- oder Peritonealtuberkulose ist möglichst ohne einen operativen Eingriff

der Röntgentherapie zuzuführen. Eine Indikation zur Operation besteht nur bei lebensbedrohlich großem Ascites, bei Ileus, bei Adhäsionsbeschwerden und bei völlig unsicherer Diagnose. Im Falle einer Laparotomie wird dann nach den oben genannten Regeln vorgegangen Fieber ist keine Kontraindikation gegen die Bestrahlung, wohl aber gegen die Operation. Bei der mit Ascites einhergehenden, miliaren Form der tuberkulösen Peritonitis sind große Ascitesmengen vielleicht besser abzulassen, da sie eine große Strahlenmenge absorbieren. Eine unbedingte Indikation zur Punktion besteht aber nicht. Unter dem Einfluß der Bestrahlung gehen die Ascitesmengen auch ohne Punktion zurück (Eymer).

Nun besteht aber unter den Anhängern der Strahlentherapie absolut keine Einigkeit über die Form der Anwendung der Röntgenstrahlen. Immerhin ist auch hier eine Linie bemerkbar, die eine immer größere Anzahl von Autoren zur Anwendung der Schwachbestrahlung führt, d. h. zu Dosen, die bedeutend unterhalb der Dosis liegen, die zur temporären Kastration führt.

Die anfänglich angewandten hohen Dosen verdanken ihre Anwendung falschen Voraussetzungen. Nachdem man die vernichtende Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen auf gewisse Zellen erkannt hatte, versuchte man die rasche und einzeitig radikale Operation mittels der Strahlenanwendung zu imitieren. Man wollte wie bei einer Operation die kranken Zellen mit Hilfe der für sie als vernichtend erkannten Dosis bei einzeitiger Applikation extirpieren. Solchen Erwägungen verdankt die Seitz-Wintzsche Tuberkulosedosis von 50—60% der H.E.D. ihre Entstehung. Hier sollte das tuberkulöse Granulationsgewebe durch die Bestrahlung vernichtet werden. Nun ist aber zu berücksichtigen, daß wir dieses Gewebe als die Vorstufe eines Heilungsvorganges auffassen können; außerdem wissen wir nie, inwieweit wir uns unbekannte Reparationsvorgänge durch große Dosen ungünstig beeinflussen. Holzknecht prägte den Grundsatz der Dosierung: „So schwach als zur erwünschten Wirkung eben ausreicht". Es ist zweifellos verkehrt, wenn man hohe Dosen gibt, um rasch einen erwünschten Effekt zu erzielen. Die Versuche Heidenhains scheinen ja zu ergeben, daß es Konstellationen der komplizierten Entzündungsmechanismen gibt, bei welchen höhere Dosen neben unliebsamen Nebenerscheinungen nicht die erwarteten raschen Effekte schaffen, sondern einfach nichts bewirken, so als ob sich Nutzen und Schaden gerade aufheben würden. In solchen Fällen ist eine bestimmte Schwachdosierung unbedingte Notwendigkeit (Holzknecht). Dies gilt nicht nur für akute Entzündungen, sondern nach unseren Erfahrungen auch für chronische, also auch für

Tuberkulose. Wir haben sogar den Eindruck, daß zu hohe Dosen nicht nur nichts nützen, sondern sogar schaden können. Holzknecht prägte im Bezug auf Entzündungen sogar die Regel: Je schwerer die Affektion, desto kleiner die Dosis. In Fällen, wo eine bestimmte Dosis keine Wirkung hat, ist es zweifellos sehr oft verfehlt, einfach eine höhere Dosis zu verabreichen. Es ist sinnvoller zunächst eine kleinere Dosis zu versuchen.

Die Anwendung hoher Dosen, die zur Menostasierung oder gar Kastrasion führen, wird vor allem auch mit der Ansicht zu rechtfertigen gesucht, daß die Amenorhoe der wesentlichste Heilfaktor sei. Man glaubt, daß die Ausschaltung der germinativen Funktion des Ovars und damit der monatlichen Blutung eine günstige Wirkung auf den Entzündungsprozeß ausübt. Außerdem wird die Blutersparnis bei stark menstruierten Patientinnen in reduziertem Kräftezustand als günstiger Faktor angesehen. Diese Gesichtspunkte sind natürlich nicht von der Hand zu weisen, wenn auch anzuführen ist, daß Menorrhagien bei Genitaltuberkulose verhältnismäßig selten sind, und daß die schädigende Wirkung der monatlichen Blutüberfüllung der Genitalien doch nicht so völlig sichergestellt ist. Es ist doch zu bedenken, daß Hyperämie oft auch eine heilende Wirkung hat. Bekannt ist ja die Beobachtung, daß bei Mitralinsuffizienz sehr selten eine Lungentuberkulose vorkommt, wenn die Infektion nicht schon vor dem Klappenfehler erworben wurde.

Ganz abgesehen davon, daß Amenorrhoe ein unsicherer Heilfaktor ist, ergibt nun aber die klinische Erfahrung, daß die hohen Dosen, die man zu ihrer Erzeugung benötigt, nicht nur nicht notwendig, sondern wohl sogar schädlich sind. Anscheinend ist eben die Strahlenwirkung auf die tuberkulöse Erkrankung ganz wo anders zu suchen. Das wird bewiesen nicht nur durch die Tatsache, daß bei der Genitaltuberkulose des Mannes mit kleinen Dosen die gleichen Erfolge erzielt werden, wie bei der Frau, sondern vor allem auch durch die Berichte der Autoren, die vergleichenden Bestrahlungen verabfolgt hatten. Schon 1919 zeigt Gauß in der Dissertation von Müller an vergleichendem statistischem Material, daß die Amenorhoe nicht der wesentliche Heilfaktor ist. Auch aus den Berichten von M. Wesseling aus der selben Klinik (Freiburg) ergeben sich die gleichen Resultate, daß mit kleinen Dosierungen günstigere Heilerfolge erzielt wurden als mit großen. Wagner kam erst zu seinen günstigen Resultaten, als er von den anfänglich angewandten 30—50% H.E.D. zu 10% bis 15% überging. Pankow kam auf Grund von vergleichenden Beobachtungen zu demselben Ergebnis. Die Beobachtungen un-

serer Klinik ergaben die gleichen Resultate. Darüber wird später noch ausführlich berichtet.

Auf Grund dieser Beobachtungen haben sich eine sehr große Anzahl von Autoren der Schwachbestrahlung zugewandt (Gauß, Haudeck, Altschul, Jüngling, Stephan, Lang, Pankow, Schönhof, Martius, Menge, Eymer, Uter, Schuhmacher, Kermauner, Wesseling, Wagner, Zweifel, Kamniker und Simon, Keller, Kaplan, Janaky, Cassidy und Stumpf, Heimann, Zuralsky).

Immerhin ist es auch noch eine ganze Anzahl von Autoren, die die Amenhorrhoe als wesentlichen Heilfaktor ansehen und deshalb hohe Dosen geben. (Van de Velde, Wintz, Flaskamp, Seitz, Guthmann, Braun, Bolaffio, Gibert, Gambarow).

Dann dürfen wir nicht vergessen, daß die Röntgenmenolipsierung außerdem sehr unangenehme Nebenerscheinungen aufweist. Zunächst ist zu bedenken, daß die Dosis zur temporären Kastration etwa 85% der zur vollständigen Kastration notwendigen Dosis beträgt. Wenn man die individuell verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen berücksichtigt, ebenso die der evtl. durch den Krankheitsprozeß geschädigten Ovarien, so ist es nicht zu verwundern, daß bei einem beachtlichen Teil der Fälle die temporäre zu einer dauernden Amenorrhoe wird.

Dann sind es vor allem die Ausfallserscheinungen, die für die Patientin oft sehr lange Begleiterscheinung der therapeutischen Bestrebungen sind. Sie verursachen nicht nur primär manchmal sehr unangenehme Beschwerden, sondern sie können auch die Ursache verschiedenster seelischer Konflikte sein. Guthmann fand bei 85 Fällen in 15% gar keine Ausfallserscheinung, in 23,5% geringe, in 54% starke und in 7% sehr starke. Betreffs der Libido fand er in 70,5% gar keine Veränderung des sexuellen Empfindens, in 20% eine geringe Verminderung, in 3,5% eine starke und in 6% völliges Verschwinden. Die übrigen Beschwerden bewegten sich vor allem auf dem Gebiet vasomotorischer Phänomene und nervöser Störungen. Sehr unangenehm ist, daß man den Kranken vor der Behandlung nicht mit einiger Sicherheit voraussagen kann, ob und welche Beschwerden auftreten werden. Alle diese Gesichtspunkte, die gegen Menostasierung bei Genitaltuberkulose sprechen, erhalten ihr Gewicht vor allem erst dadurch, daß es eine andere Therapie gibt, eben die Schwachbestrahlung, die ohne diese Begleiterscheinungen mit bedeutend größerer Sicherheit zum Ziel führt.

Bei der Menostasierung werden die größeren, mehr oder minder der Reifung nahen Follikel durch die Bestrahlung ausgeschaltet. Die Gefahr, daß kleinere Eianlagen geschädigt werden und die Früchte, die sich aus ihnen später evtl. entwickeln, in ihrer Ent-

wicklung und Lebensfähigkeit beeinträchtigt werden, ist naturgemäß bei Dosen, die zur temporären Kastration führen, auch größer als bei der Schwachbestrahlung. Bei letzterer ist eben die Frage: Kann trotz fehlender äußerlicher Beeinträchtigung des Follikelapparates eine Schädigung der Erbmasse vorkommen? Theoretisch können wir diese Möglichkeit keinesfalls ablehnen. Vom Primordialfollikel an steigt, entsprechend dem Wachstum des Follikels, die Empfindlichkeit der Eier gegenüber Röntgenstrahlen. Aber nicht der vollreife Graf'sche Follikel ist der empfindlichste, sondern das Vorstadium, in dem die Membrana granulosa eine überstürzte Proliferation aufweist. Auch das Ei ist im Proliferationsstadium am empfindlichsten. An sich ist das Ei in allen Stadien etwas empfindlicher als die Granulosa.

Es besteht also die Möglichkeit. daß eine bestimmte Dosis von Röntgenstrahlen, die gerade auf dem Stadium höchster Empfindlichkeit sich befindenden Follikel mit Eiern ganz zerstört, aber eine gewisse Anzahl von Follikeln, die über das Stadium höchster Empfindlichkeit schon hinweg sind und solche, die es noch gar nicht erreicht haben, so schädigt, daß sie zu einer Befruchtung noch eben fähig sind, aber die sich aus ihnen entwickelnden Früchte schwerwiegende Schädigungen aufweisen. Die Befruchtung von Eiern, die nicht zerstört wurden, weil sie das Stadium höchster Röntgenempfindlichkeit schon überschritten hatten, nennt man Frühbefruchtung. Die Befruchtung von Eiern, die während der Bestrahlung ihr Stadium höchster Empfindlichkeit noch nicht erreicht haben und später zu Reifung gelangen, nennt man Spätbefruchtung.

Wintz hält die Dosen zwischen 10 und 32% der H.E.D. für gefährlich für Frühbefruchtung. Dosen über 32% ergeben ein sofortiges Aussetzen der Menstruation, also eine völlige Zerstörung auch der reifsten Graf'schen Follikel. Immerhin ist auch hier eine gewisse Vorsicht zu üben, da wir die Radiosensibilität des aus dem Graf'schen Follikel losgelösten, evtl. schon in der Tube befindlichen Eis nicht genau kennen. Dosen unter 10% H.E.D. hält Wintz überhaupt für ungefährlich. Er ist überzeugt, daß es eine untere Grenze der gefährlichen Dosierung gibt. Es ist ja auch eine erwiesene Tatsache, daß kleine Dosen von Röntgenstrahlen von Zellen ohne weiteres vertragen werden. Auch dürfen wir die Möglichkeit der Restitutio ad integrum bei leichteren Schädigungen nicht vergessen. Wo allerdings diese untere Grenze der Empfindlichkeit der verschiedenen Zellen in ihren verschiedenen Empfindlichkeitsstadien ist, dürfte eine sehr schwierige Frage sein. Wie weit die Schädigung bei den noch nicht herangereiften Follikeln in der Reihe abwärts geht, wissen wir eben nicht. Nach

Wintz hätten wir, wie schon erwähnt, mit Dosen unter 10% überhaupt keine Schädigung zu erwarten. Immerhin steht fest, daß die Schädigungsmöglichkeit für eine um so größere Reihe von Follikeln besteht, je höher die Dosis ist.

Der Gefahr der Frühbefruchtung können wir mit Sicherheit begegnen, wenn wir eine Konzeption in den ersten 3—4 Monaten nach der Bestrahlung verhindern, gegebenenfalls den Abort einleiten. Sehr wahrscheinlich entgehen wir aber auch der Gefahr der Spätbefruchtung bis zu einem gewissn Grade, wenn wir diese Zeit auf ein bis zwei Jahre erhöhen.

Die sehr zahlreichen Tierversuche, die eine Klärung der Frage der Keimschädigung herbeiführen sollten, sind ja bekannt. Fest steht nur, daß sich die widersprechendsten Resultate ergaben. Es dürfte auch sehr schwierig sein, auf diesem Gebiet zu ganz einwandfreien Untersuchungen zu gelangen, da die Einflüsse, die bei den in Frage kommenden Tieren ebenfalls eine Nachkommenschädigung hervorrufen können (Pflege, Stall, Inzucht) nur sehr schwierig auszuschalten sind. Vor allem sind genaueste Angaben über die Dosierung notwendig, so, daß sich der Beurteiler auch eine wirkliche Vorstellung hierüber machen kann.

Auch die Beobachtungen beim Menschen ergeben ein nichts weniger als klares Bild. Es gibt keinen einzigen Fall, in dem ein strikter Beweis für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Bestrahlung und Keimschädigung erbracht ist. Es gibt zwar Beobachtungen von Mißbildungen (Seynsche, Werner). Ihre Häufigkeit liegt aber absolut nicht über dem durchschnittlichen Niveau. Es können also ebensogut Zufallsbefunde sein. Ja mit der Statistik von Flaskamp könnte man sogar beweisen, daß von bestrahlen Müttern weniger Mißbildungen geboren werden, als von Nichtbestrahlten.

Trotz alledem wäre es völlig verfehlt anzunehmen, daß eine Keimschädigung durch Röntgenstrahlen unmöglich sei. Warum sollte die Eizelle eine Ausnahme vor anderen Körperzellen machen? Daß sie es in Bezug auf völlige Zerstörung nicht macht, das wissen wir ja.

Daß eine Schädigung mit daraufhin noch möglicher Befruchtung möglich ist, müssen wir annehmen, weil die gegenteilige Spekulation zu gefährlich wäre.

Das daraus folgende Dilemma, da wir doch auf die Röntgentherapie nicht verzichten können, ist in der Praxis, vor allem in unserem Fall, nicht so schlimm. Denn erstens ist die Gefahr bei unseren niederen Dosen überhaupt sehr gering, zweitens können wir sie durch eine Verhinderung der Konzeption bis etwa 2 Jahre nach der Bestrahlung weiter vermindern, drittens ist die

Möglichkeit einer Konzeption nach einer Genitaltuberkulose, bei der doch fast immer die Tuben miterkrankt sind, an sich außerordentlich gering (bei unserem Material unter 57 Fällen eine Schwangerschaft), viertens ist nach den bisherigen Erfahrungen die Wahrscheinlichkeit, daß wirklich mißgebildete Kinder geboren werden, eine so außerordentlich geringe, daß uns diese Gefahr nicht von der Anwendung einer so außerordentlich erfolgreichen und dabei lebenswichtigen Therapie abhalten kann.

Nun zu den Erfahrungen unserer Klinik. Schon 1910 wurden die ersten Röntgenbestrahlungen bei Genitaltuberkulose in der Heidelberger Frauenklinik ausgeführt. 1912 empfiehlt Menge diese Therapie in Küstners Lehrbuch der Gynäkologie. 1913 berichtet Eymer über eine Anzahl von Fällen. Die Erfolge waren aber nicht zufriedenstellend, da zu hohe Dosen angewandt wurden. Erst 1920 ging man durch die Anregung von Gauß zu den noch jetzt von uns verwandten Schwachdosierungen über. 1923 konnte Uter über 24 histologisch gesicherte Fälle berichten, die alle mit Röntgenschwachstrahlung behandelt worden waren. 21 Fälle wurden klinisch vollkommen geheilt. 3 wurden gebessert. Aus den Jahren 1924—1931 verfügen wir über ein Material von 57 Fällen. Davon sind 38 histologisch gesichert, also laparotomiert. Die übrigen 17 Fälle sind solche, bei denen die Diagnose klinisch mit einer sehr großen Wahrscheinlichkeit gestellt werden konnte. Alle Fälle sind mit unserer Röntgenschwachbestrahlungsmethode behandelt.

Unsere Technik ist folgende: Es wird ein Feld bestrahlt, das sich vom Nabel bis zur Symphyse erstreckt, in 50 cm Focus-Hautabstand; Filterung: 1 mm Cu, Leistung: 180 000 Volt 2 Milliampère. Es werden 5 Sitzungen in 4—6wöchentlichem Abstand verabfolgt. Bei der ersten Bestrahlung werden 12% H.E.D. gegeben; dann gehen wir herunter auf 10%; 8%; 4% und 2%. Im Bedarfsfalle wird diese Serie wiederholt.

Die so behandelten Patientinnen wurden fast alle nach einem halben Jahr nachuntersucht; dabei ergaben sich folgende Resultate: 45 konnten als klinisch geheilt bezeichnet werden, sie waren subjektiv symptomfrei und voll arbeitsfähig. Die gynäkologischen Befunde zeigten die weitgehende Besserung und den Rückgang des Krankheitsprozesses an. Knötchen im Douglas waren in keinem Fall mehr nachzuweisen. Zwei Patientinnen hatten sich aus unbekannten Gründen vorzeitig der Behandlung entzogen; solange sie in Behandlung waren, war eine Besserung festzustellen gewesen. (Gewichtszunahme, Rückgang der subjektiven Beschwerden, Besserung des gynäkologischen Befundes). Die übri-

gen 10 Fälle konnten lediglich als gebessert bezeichnet werden. Die waren allerdings durchweg solche Fälle, die durch eine aktive Lungentuberkulose kompliziert waren und bei denen diese Erkrankung im Vordergrund des Gesamtbildes stand. Drei davon sind nach unseren Erhebungen ihrer Lungentuberkulose erlegen. Eine weitere Patientin dieser Gruppe ist nach dem Bericht ihrer Angehörigen ihrer Bauchfelltuberkulose erlegen. Ein halbes Jahr, nachdem sie von uns in sehr gutem Zustand entlassen worden war, erkrankte sie von neuem, die Operationswunde brach wieder auf und eiterte zwei Jahre bis zum Tode der Frau. Während dieser ganzen Zeit ist anscheinend keine eingreifende Therapie angewandt worden; vor allem erfuhr unsere Klinik nichts von dem Zustande der Patientin. Daß solche Fälle verloren gehen, ist natürlich nicht verwunderlich. Nach unseren Erfahrungen bringt die Anwendung von Röntgenstrahlen auch bei einer so fortgeschrittenen Erkrankung oft noch einen Umschwung. (Uter berichtet ausführlich über einen solchen Fall).

Etwa 30 Frauen waren einer weiteren Nachuntersuchung bezw. genauen anamnestischen Erhebung zugänglich. Diese Untersuchungen lagen 1—7 Jahre nach der Behandlung. 27 Frauen waren aus der Gruppe der von uns als geheilt entlassenen. Bei keiner hatten sich irgendwelche wesentliche Beschwerden, die auf ein Rezidiv deuten könnten, eingestellt. Bei der gynäkologischen Untersuchung war, soweit dieselbe ausgeführt werden konnte. außer den üblichen Restbefunden auch nichts pathologisches festzustellen. Von den drei übrigen Nachuntersuchten aus der Gruppe der von uns als gebessert Entlassenen war eine Patientin symptomfrei geworden; der Zustand der beiden anderen hatte sich wenig geändert. Sie gehörten zu der Gruppe, bei der eine Lungentuberkulose den Allgemeinzustand stark beeinträchtigte.

Nun noch ein kurzer Bericht über die Fälle, die durch postoperative Fisteln kompliziert waren. Es waren aus der Gruppe unserer Operierten (38) im ganzen 10. Die Fisteln schlossen sich meist schon nach den ersten Bestrahlungen. Wir haben keinen Fall, bei dem nach vollständigem Abschluß der Bestrahlungsbehandlung nicht alle Fisteln ausgeheilt gewesen wären.

Ausgehend von der Ueberlegung, daß die Gewichtskurve ganz besonders bei der Tuberkulose immer eine Proportionalität zum Zustand des Gesamtorganismus in seinem Kampf mit der krankmachenden Noxe aufweist, wurde bei den Patientinnen bei jeder Bestrahlung das Körpergewicht kontrolliert. Es ist auffallend, wie sich meist schon nach der ersten Bestrahlung zusammen mit dem Allgemeinzustand die Gewichtskurve in oft erstaunlichem

Maße hebt. Die Gewichtszunahmen während der Bestrahlungskur schwanken bei unseren Fällen zwischen 1—20 kg. Die durchschnittliche Gewichtszunahme ist etwa 5 kg.

Nach unseren Ergebnissen kommen wir bei der Behandlung der Genital- und Peritonealtuberkulose zu einer Heilungsziffer von 79%, zusammen mit den Fällen von Uter auf 81,6%, also auf außerordentlich günstige Zahlen. Die klinische Heilung ist meist nur in solchen Fällen nicht ohne weiteres zu erreichen, wo der Allgemeinzustand der Patientin durch eine tuberkulöse Lokalisation an einer anderen Stelle, vor allem an der Lunge, stark beeinträchtigt wird. In solchen Fällen ist natürlich eine Heilstättenbehandlung das Gegebene. Wir überwiesen auch nach Möglichkeit solche Patientinnen an eine Tuberkulose-Heilstätte.

Man wird natürlich auch bei der Genitaltuberkulose die Wirkung der Bestrahlung durch eine Allgemeintherapie zu unterstützen suchen. Wir gaben den Patientinnen immer die Anweisung, sich viel im Freien aufzuhalten und kräftig zu essen. Wenn verschiedene Autoren (Barthelmy, Flesch-Thebesius, Heyerdahl, Myle) eine Kombination von Sonne bezw. Quarzlicht mit diesen sehr geringen Dosen von Röntgenstrahlen empfehlen, so ist dagegen nichts einzuwenden. Vor allem bei exsudativer Peritonealtuberkulose sah man durch Allgemeinbehandlung mit Quarzlicht überraschend gute Erfolge (Eymer). Immerhin wird bei der Genitaltuberkulose die Röntgenbestrahlung die Therapie der Wahl bleiben.

Wenn wir nach der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den tuberkulös erkrankten Organismus fragen, so wäre es zwar möglich, über eine ganz große Anzahl von Arbeiten über dieses Gebiet zu berichten, aber nur über ganz wenige wirklich sichergestellte Resultate.

Nach der klinischen Erfahrung dürfte es wohl eine gewisse Berechtigung haben, wenn wir eine lokale von einer Allgemeinwirkung abgrenzen. Eine für Röntgenstrahlen spezifische Wirkung auf tuberkulöse Gewebsveränderungen konnte im histologischen Bild nicht nachgewiesen werden. Verfolgen wir die Heilungsvorgänge, die sich im bestrahlten Gewebe abspielen, so sind es die gleichen, die auch bei der Heilung einer unbestrahlten Tuberkulose vor sich gehen, also Verminderung des spezifisch tuberkulösen Gewebes und Ersatz durch junges Bindegewebe. Wir können höchstens beobachten, daß die Bestrahlung eine Beschleunigung dieser Vorgänge bewirkt. Auf welche Weise dies geschieht, das ist eben die Frage. Die Ansicht von einer Schädigung bezw. Abtötung der Tuberkelbazillen im menschlichen Kör-

per ist wohl allgemein aufgegeben worden. Denn die Dosen, mit denen eine ganze Anzahl von Autoren (Rieder, Holzknecht, Spieler, Fränkel, Burnet) es in vitro erreichten, sind viel zu hoch, um jemals Anwendung im menschlichen Körper finden zu können. Anders ist es mit der Strahlenwirkung auf die Epitheloidzellen des Tuberkels. An ihnen konnten nach Röntgenbestrahlung rückschrittliche Veränderungen festgestellt werden (De la Camp, Küpferle und Bacmeister, Brüning und Albrecht, Baesch und Krall, Wetterer u. a.). Ob nun der degenerative Verfall der Epitheloidzellen nach vorausgegangener Bestrahlung direkt auf diese zu beziehen ist, wissen wir nicht sicher. Immerhin ist es möglich, da es sich bei den Epitheloidzellen um sehr empfindliche Zellen handelt, was schon der dauernde Uebergang der Zellen in Nekrose in den zentral gelegenen Partien des Tuberkels zeigt. Die zweite Möglichkeit ist, daß diese Degeneration der Epitheloidzellen nach Röntgenbestrahlung als eine sekundäre Wirkung zu betrachten ist. Die primäre Wirkung der Strahlen würde dann in der Umgebung des Tuberkels liegen. Das scheint überhaupt die plausibelste Vorstellung vor allem für die Wirkung der Schwachbestrahlung zu sein. Am einfachsten wäre es, an eine direkt anregende Wirkung auf das wuchernde junge Bindegewebe zu denken. Das ist aber in keiner Weise bewiesen. Das Einzige, das wir sicher wissen, ist, daß durch die Bestrahlung in der Umgebung des Tuberkels Zellen zerfallen (Pordes, Freund). In der Peripherie des Tuberkels liegt ja meist ein richtiger Wall von Zellen vom Typus der Leukozyten und Lymphozyten, die ja nach allgemeiner Erfahrung höchst strahlenempfindlich sind und oft schon bei ganz geringen Dosen zerfallen. Wir können uns nun vorstellen, daß durch diesen Zellzerfall das umgebende Bindegewebe einen intensiven Wachstumsreiz erfährt, so daß es zu wuchern beginnt und sich an die Stelle des schwindenden spezifisch tuberkulösen Gewebes setzt (Eymer, Martius).

Jede Zelle wirkt wie ein Punktreiz auf die Umgebung. Sie ist ein Lebensreiz für die anderen. Ein Vorgang analog Lebensvorgängen im normalen Gewebe, wo doch schon die physiologischen geringen Abbauprozesse eine enorme Bedeutung für die Erhaltung des Lebensbetriebes haben. Die „physiologische Schädigung" schaltet Wachstumswiderstände aus und ermöglicht dadurch die Gewebsregeneration. Höhere funktionelle Inanspruchnahme und daher etwas verstärkter Abbau verursacht Superregulation, Hyperbiose (Weigert).

Damit ist die Aufgabe der zerfallenden Leukozyten nicht erschöpft. Die durch die Resorption der Strahlenzelltrümmer erfolgte Eiweisaufnahme ist mit der Proteinkörperwirkung vergli-

chen worden, welche nach W. Weichart eine Aktivierung des Protoplasmas herbeiführen und dadurch die Resistenz des Organismus gegen Infektionen erhöhen soll.

Dann ist es denkbar, daß beim Zerfall der Leukozyten deren komplementbildende, bakterizide und enzymartige Funktionen frei werden und die entsprechenden heilenden Eigenschaften entfalten. Iselin sprach direkt von einer zuerst lokalen, dann allgemeinen Autotuberkulinisierung und damit Immunisierung des Organismus durch diese beim Zellverfall freiwerdenden Toxine.

Für die lokale Wirkung dürfen wir vor allem auch nicht die vielfach nachgewiesene Hyperämisierung durch die Bestrahlung vergessen. Die stärkere Durchblutung und Durchlymphung mit ihren lösenden, verdünnenden, resorbierenden und funktionsfördernden Wirkungen entfacht bekanntlich zellulare und humorale Kräfte aller Art und ist bei infektiösen und nichtinfektiösen Prozessen verschiedenster Genese ein immer wieder beobachtetes Hilfsmittel der Natur.

Bei den allgemein wirksamen Faktoren der Durchstrahlung kommt vor allem die schon genannte spezifisch und unspezifisch immunisierende Wirkung der beim Zellverfall freiwerdenden Toxine in Frage. Zellzerfall ist nicht einmal unbedingt notwendig. Die Bildung hochmolokularer Eiweißabbauprodukte mit großer pharmakologischer Wirksamkeit ist auch ohne Zellzerfall denkbar. Dann ist daran zu denken, daß die Bildung solcher kurativ wirkender Toxine nicht nur am Ort der Erkrankung vor sich gehen kann. Wir dürfen ein für die Anbahnung aller Heilvorgänge hochwichtiges, praktisch viel zu wenig gewürdigtes Organ, die Haut, nicht ganz vergessen.

Diese hat sich doch in dem stets primären Kampf gegen alle thermischen, chemischen, mechanischen, infektiösen und aktinischen Umweltschädigungen einen besonderen immunbiologischen Reaktionsmechanismus (Bloch) erworben. Eine Verlegung des Abwehrkampfes aus den vitalen Binnenorganen in die relativ indifferente Hautperipherie bedeutet immer eine Entlastung des Krankheitsherdes.

Wolf-Eisner sieht das Wesen der Tuberkulosebehandlung in der Entlastung des Herdes und in der Verlegung der Antikörperbildung an Stellen, die möglichst wenig lebenswichtig sind, z. B. in die Haut. Die aktinische Erweckung (Hyperämie, Entzündung) eines so gewaltigen Immunitätsorgans wie der Haut wird demnach deren zellspezifische Funktionen, die Sekretion von Inkreten und Exkreten, die Bildung von Antikörpern und andere Entgiftungsvorgänge fördern und dadurch die Widerstandsfähig-

keit und die Abwehrkräfte des Organismus gegen Infektionen und Intoxikationen steigern (P. Lazarus).

Eine Gruppe von Autoren, vor allem Fried, glaubten in einer erhöhten Bakterizidie des Blutes einen sehr wesentlichen Anteil der Strahlenwirkung zu erblicken. Ihre Befunde konnten von Nachuntersuchern (zuletzt von Mittermeyer) nicht bestätigt werden. Holthusen sieht diese Versuche, nicht zellständige humorale Abwehrkräfte des Organismus zur Erklärung der Strahlenwirkung auf Entzündungen heranzuziehen als gescheitert an.

Alle diese Ueberlegungen führen uns wieder zu dem Schluß, daß bei Tuberkulose kleine Dosen das Gegebene sind. Mit der einfachen Zerstörung des tuberkulosen Granulationsgewebes durch hohe Dosen wird der therapeutische Effekt nicht erreicht. Wir zerstören damit auch die Heilungsvorgänge, die wir doch unterstützen wollen. Eine besonders günstige Wirkung der von uns angewandten fallenden Dosen sieht Eymer darin, daß die Dosen immer ungefähr so groß sind, daß sie die Lympho- und Leukozyten im entzündeten Gewebe gerade noch schädigen, aber das auch sehr strahlenempfindliche, eben entstandene, junge Bindegewebe in seinem Wachstum nicht hemmend beeinflussen.

Zum Schluß ist noch einer Therapie der Genital- und Peritonealtuberkulose zu gedenken, die vielleicht in einem gewissen Sinne die vollkommenste darstellt, nämlich dann, wenn man an eine Therapie die Anforderung stellt, mit Eingriffen, die möglichst wenig von natürlichen Einwirkungen abweichen, die günstigsten Erfolge zu erreichen. Vor allem wird eine solche Therapie, falls sie möglich ist, immer am sichersten und gefahrlosesten zum Ziele führen.

Hier ist es die Behandlungsmethode, die Bernhard und Rollier nicht nur bei Lungen- oder Knochen- und Gelenktuberkulose, sondern auch bei Bauchfell- und Genitaltuberkulose anwandten und mit der sie ganz glänzende Erfolge aufzuweisen haben, die Sonnentherapie. Auf die theoretischen Grundlagen dieser Therapie hier einzugehen würde zu weit führen. Auf jeden Fall wird sie in fast ausschließlichem Maße ihren Erfolg durch eine Beeinflussung des Organismus im Ganzen erreichen.

Aber einen Nachteil hat sie, und dieser ist für uns entscheidend, vor allem aus sozialen Gesichtspunkten. Diese Therapie dauert sehr lange. Es ist eben unmöglich, jede Patientin mit einer Genitaltuberkulose einige Jahre aus ihrem Beruf und ihrer Familie herauszureißen und ins Hochgebirge zu schicken, denn nur dort dürften solche günstigen Effekte erzielt werden. Die soziale Lage ist in den allerwenigsten Fällen so, daß dies möglich ist.

Wenn wir eine Therapie wie die Röntgenschwachbestrahlung haben, die in viel kürzerer Zeit mit fast ebenso hoher Sicherheit und Wahrscheinlichkeit zur Heilung führt, so müssen wir uns eben für diese entscheiden.

Unsere Forschungsarbeit muß dahin gehen, den Röntgenstrahlen das Unheimliche, das ihnen nach einem Ausspruch von Bernhard immer noch anhaftet, allmählich vollkommen zu nehmen und sie mit immer größerer Sicherheit und größeren Möglichkeiten in den Dienst unserer Therapie zu stellen.

Mein Lebenslauf

Ich bin am 9. März 1907 in Heidelberg geboren. Von Ostern 1914 bis Sommer 1918 besuchte ich hier die Volksschule. Dann trat ich in die Oberrealschule Heidelberg ein. An dieser legte ich meine Reifeprüfung Ostern 1927 ab. Ich begann in Heidelberg mit dem Studium der Medizin und bestand hier im Sommer 1929 mein medizinisches Vorexamen. Mein klinisches Studium spielte sich ganz in Heidelberg ab. Ich bestand im Frühjahr 1933 hier mein medizinisches Staatsexamen.